

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

(11)

2.012.964

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

Date de la mise à la disposition du public

de la demande ..... 27 mars 1970.

(51) Classification internationale ..... A 61 k 27/00/C 07 d 39/00.

(21) Numéro d'enregistrement national ..... 69 23465.

(22) Date de dépôt ..... 10 juillet 1969, à 14 h 45 mn.

(71) Déposant : SOCIÉTÉ GÉNÉRALE DE RECHERCHES & D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES  
« SOGERAS », résidant en France (Paris).

Mandataire : J.R. Bossard.

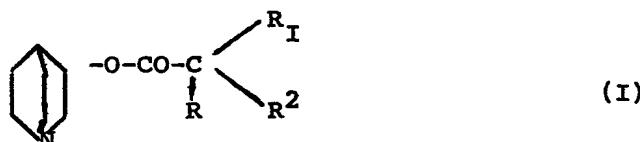
(54) Nouveaux médicaments dérivés du quinuclidinol et procédé pour leur préparation.

(72) Invention :

(30) Priorité conventionnelle :

(32) (33) (31) Spécification provisoire déposée en Grande-Bretagne le 15 juillet 1968, n° 33,654/1968 au nom de la demanderesse.

La présente invention concerne une nouvelle famille de dérivés du quinuclidinol, de formule générale



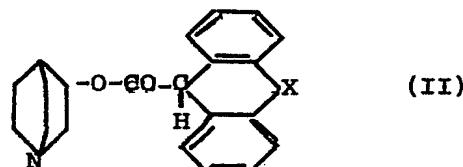
dans laquelle

- R = H, OH ou alkyle de 1 à 4 C

5 - R<sub>1</sub> = phényle, thiényle

- R<sub>2</sub> = cyclohexyle, cyclopentyle, thiényle

- avec, dans le cas où R = H, cyclisation entre R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> de telle sorte que (I) peut prendre la forme



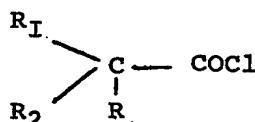
dans laquelle X = O, S ou CH<sub>2</sub>

10 L'invention vise ces composés eux-mêmes, leurs sels, leurs dérivés ammonium quaternaire, leur préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

Ces composés possèdent d'intéressantes propriétés qui les rendent utiles comme médicaments, notamment dans le domaine cholinoïtyque.

On peut, selon la nature du substituant R, les préparer par l'une des deux méthodes suivantes.

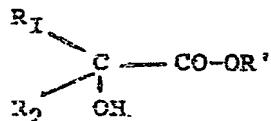
Ainsi dans le cas où R = H ou alkyle, on peut faire réagir un chlorure d'acide de forme



20 sur le quinuclidinol-3. Il est avantageux d'opérer au sein d'un solvant inerte (tel que le benzène ou le toluène), à la température d'

ébullition du solvant, en présence ou non d'un accepteur basique. En particulier un dérivé métallique alcalin du quinuclidinol-3, par exemple le dérivé sodé, peut remplir le rôle d'accepteur basique.

5 Dans le cas où R = OH, on peut opérer par transestérification du quinuclidinol par un ester de forme



où R' = méthyle ou éthyle.

On opère généralement en présence d'un alcoolate alcalin 10 à bas poids moléculaire (par exemple le méthylate de sodium ou l'éthylate de sodium) au reflux d'un solvant inerte permettant d'éliminer par azéotropie l'alcool R'OH formé (par exemple l'heptane ou le toluène).

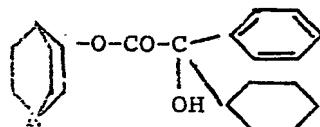
Les nouveaux produits peuvent être éventuellement purifiés 15 par des méthodes physiques (telles que distillation, cristallisation, chromatographie) ou chimiques (telles que formation de sels et régénération de la base par traitement des sels en milieu alcalin).

Les composés (I) peuvent être transformés en sels d'addition 20 par action d'acides minéraux et organiques au sein d'un solvant approprié (par exemple des alcools, des éthers, des cétones ou des solvants chlorés) et en sels d'ammonium quaternaire par action d'esters minéraux ou organiques, éventuellement dans un solvant, à température ambiante ou par faible chauffage.

25 On va, grâce aux exemples ci-après, illustrer la mise en oeuvre de ces procédés appliqués à la préparation de dix huit des composés selon l'invention, ainsi que de certains de leurs sels et de leurs sels d'ammonium quaternaire.

#### Exemple I

30 (Cyclohexyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoyloxy)-3 quinuclidine



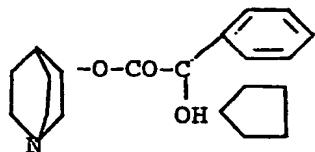
A une suspension de 0,54 g de méthylate de sodium dans 160ml d'heptane anhydre on ajoute 13,2 g de cyclohexyl-2 hydroxy-2 éthanoate de méthyle et 11,6 g de quinuclidinol-3. Le mélange est porté au reflux pendant 4 heures et le méthanol formé est éliminé, au moyen d'un "Dean-Stark", par entraînement azéotropique. On évapore 80 ml d'heptane, au bain-marie à 50° C, sous pression réduite, et on ajoute à la suspension obtenue 200 ml d'acétate d'éthyle. Les produits insolubles sont séparés par filtration et lavés deux fois par 100 ml au total d'acétate d'éthyle. Les solutions organiques réunies sont extraites trois fois par 150 ml au total d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale glacée. Les solutions acides réunies sont alcalinisées au bain de glace par 90 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium. L'huile qui relargue est extraite quatre fois par 400 ml au total d'éther. Les solutions éthérées réunies sont lavées quatre fois par 400 ml au total d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées. Le résidu (11,9 g) est recristallisé sept fois dans l'acetonitrile bouillant. On obtient : 1,4 g de (cyclohexyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoxy)-3 quinuclidine, sous forme d'un diastéréoisomère pur, fondant à 143° C. Les filtrats des recristallisations successives sont rassemblés, évaporés et le résidu est recristallisé dans le minimum d'acetonitrile bouillant. On obtient : 5,8 g de (cyclohexyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoxy)-3 quinuclidine, sous forme d'un mélange des deux diastéréo-isomères, fondant à 98-100° C.

- Le quinuclidinol-3 peut être préparé par réduction catalytique de la quinuclidinone-3, suivant C.A. Grob et Coll., Helv. Chim. Acta, 40 (1957), 2170.

- Le cyclohexyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoate de méthyle peut être préparé par estérification de l'acide correspondant suivant A.B.H. Funcke et coll., Arzneim. Forsch., 10 (1960), 767.

Exemple 2

(cyclopentyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoxy)-3 quinuclidine



A une suspension de 0,47 g de méthylate de sodium dans 150 ml d'heptane anhydre on ajoute 11,0 g de cyclopentyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoate de méthyle et 10,5 g de quinuclidinol-3. Le mélange est porté au reflux pendant 4 heures et le méthanol formé est éliminé,  
 5 au moyen d'un "Dean-Stark", par entraînement azéotropique. On évapore 100 ml d'heptane, au bain-marie à 50° C, sous pression réduite, et on ajoute à la suspension obtenue 200 ml d'acétate d'éthyle. Les produits insolubles sont séparés par filtration et lavés par 100 ml d'écétate d'éthyle. Les solutions organiques réunies sont  
 10 extraites trois fois par 300 ml au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique normale glacée. Les solutions acides réunies sont alcalinisées, au bain de glace par 150 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. L'huile qui relargue est extraite trois fois par 300 ml au total d'éther ; les solutions  
 15 éthérées réunies sont lavées à neutralité cinq fois par 1250 ml au total d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées. On obtient 12,5 g d'huile dont 10 g dissous dans 20 ml d'isopropanol sont traités par 8 ml d'une solution, dans l'éther anhydre, d'acide chlorhydrique anhydre, contenant 3,8 moles d'aci-  
 20 de par litre de solution. Après refroidissement, 2 heures à 3° C, les cristaux apparus sont essorés et dissous dans 85 ml d'isopropanol au reflux. La solution chaude est filtrée et refroidie une nuit à 3° C. Les cristaux apparus sont essorés, lavés deux fois par 30 ml au total d'isopropanol glacé et séchés sous pression réduite  
 25 (1 mm de mercure) à 40°C. On obtient 7,7 g de chlorhydrate de (cyclopentyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoxy)-3 quinuclidine, sous forme d'un mélange de deux diastéréo-isomères, fondant à 244-246° C.  
 - Le cyclopentyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoate de méthyle peut-être préparé par estérification par le diazométhane de l'acide

correspondant.

Exemple 3

Bromure de méthyl-I (cyclohexyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoxyloxy)-3 quinuclidinium.

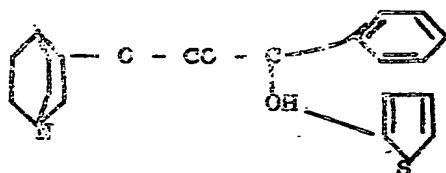
- 5 A la solution de 10,4 g de (cyclohexyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoxyloxy)-3 quinuclidine dans 50 ml de méthanol anhydre, on ajoute 45 ml d'une solution dans le méthanol de bromure de méthyle (contenant 2 moles de bromure de méthyle par litre de solution). La solution est conservée à l'abri de l'humidité pendant 2 h, à température ambiante puis évaporée à sec, sous pression réduite, au bain-marie à 50 ° C. Au résidu dissous dans 25 ml d'écetonitrile, on ajoute, goutte à goutte, et en agitant, 100 ml d'éther anhydre ; les cristaux apparus sont essorés, lavés deux fois par 50 ml au total d'éther anhydre et séchés sous pression réduite (Imm de mercure), à 15 40° C. On obtient 8,15 g de bromure de méthyl-I (cyclohexyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoxyloxy)-3 quinuclidinium sous forme d'un mélange de diastéréo-isomères fondant à 160° C.

Exemple 4

Bromure de méthyl-I (cyclopentyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoxyloxy)-3 quinuclidinium

- 20 7,5 g de (cyclopentyl-2 phényl-2 hydroxy-2 éthanoxyloxy)-3 quinuclidine sont dissous dans 35 ml d'une solution de bromure de méthyle dans le méthanol (contenant 2,5 moles de bromure de méthyle par litre de solution). La solution est conservée à l'abri de l'humidité pendant 2 h, à température ambiante puis évaporée à sec, sous pression réduite, au bain-marie à 50° C et le résidu est dissous dans 20 ml d'isopropanol bouillant. Après refroidissement une nuit à 3° C, les cristaux apparus sont essorés, lavés par 5 ml d'isopropanol glacé puis deux fois par 40 ml au total d'éther anhydre et séchés sous 30 pression réduite (Imm de mercure à 40° C. On obtient 8,2 g de bromure de méthyl-I (cyclopentyl-2 phényl-2 hydroxy-2 éthanoxyloxy)-3 quinuclidinium sous forme d'un mélange de diastéréo-isomères, fondant à 150-152° C.

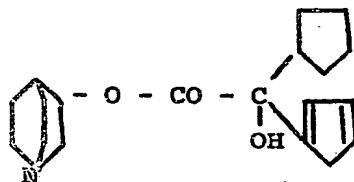
Exemple 5

Phényl-2 (thiényl-2)-2 hydroxy-2 éthanoyloxy-3 quinuclidine

On utilise le même procédé que celui de l'exemple I.

A partir de 2,5 g de quinuclidinol-3 et de 5 g de phényl-2 hydroxy-2 (thiényl-2)-2 éthanoate de méthyle, on obtient 3 g de base huileuse. Après cristallisation dans 30 ml d'acetonitrile bouillant et séchage sous pression réduite (1 mm de mercure) à 40° C, on obtient 2,2 g d'hydroxy-2 phényl-2 (thiényl-2)-2 éthanoyloxy-3 quinuclidine, sous forme d'un diastéréo-isomère pur fondant à 134° C.

- Le phényl-2 hydroxy-2(thiényl-2)-2 éthanoate de méthyle peut être préparé par condensation du bromure de thiényl-2 magnésium avec le phénylglyoxylate de méthyle, suivant B.J. Martell & coll., J. Pharm. Sci. 52 (1963), n° 4, 331.

Exemple 5(thiényl-2)-2 cyclopentyl-2 hydroxy-2 éthanoyloxy-3 quinuclidine

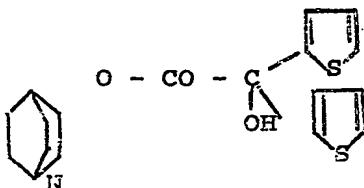
15 A une suspension de 0,85 g de quinuclidinol-3 dans 25 ml de toluène anhydre, on ajoute 0,6 g d'éthylate de sodium et 2,6 g de (thiényl-2)-2 cyclopentyl-2 hydroxy-2 éthanoate d'éthyle. Le mélange est chauffé lentement pendant 2h30 et l'azéotrope formé par l'éthanol libéré et le toluène est distillé. Quand la température interne atteint 110° C, on a recueilli 15 ml de distillat ; on ajoute 15 ml de toluène anhydre et on continue lentement la distillation. Le chauffage est arrêté lorsqu'on a recueilli encore 15 ml de distillat. A la solution résiduelle refroidie au bain de glace on ajoute,

goutte à goutte, 15 ml d'eau distillée puis 15 ml d'éther. La phase aqueuse décantée est extraite deux fois par 30 ml au total d'acétate d'éthyle. Les fractions organiques réunies sont lavées deux fois par 20 ml au total d'eau distillée puis extraites trois fois par 45 ml au total d'une solution aqueuse d'acide méthane-sulfonique N glacée. Les extraits acides réunis sont refroidis au bain de glace puis alcalinisés par addition de 12 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium. L'huile qui relargue est extraite trois fois par 60 ml au total d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés deux fois par 20 ml au total d'eau distillée ; séchés sur sulfate de magnésium anhydre et évaporés sous pression réduite au bain-marie à 40° C. L'huile résiduelle (2g) est dissoute dans 2,5 ml d'éther et on ajoute à la solution obtenue 8 ml d'oxyde d'isopropyle. Après refroidissement 2 h à 3° C, les cristaux apparus sont essorés, lavés par 5 ml d'oxyde d'isopropyle froid et séchés sous pression réduite à température ambiante. On obtient 1,3 g de /(thiényl-2)-2 cyclopentyl-2 hydroxy-2 éthanoyloxy/-3 qui-nuclidine, sous forme d'un mélange de diastéréo-isomères fondant à 130° C. Après deux recristallisations dans l'acétonitrile on obtient un diastéréo-isomère pur fondant à 135° C.

- Le (thiényl-2)-2 cyclopentyl-2 hydroxy-2 éthanoyate d'éthyle peut être préparé par condensation du bromure de cyclopentyl magnésium avec le (thiényl-2) glyoxylate d'éthyle, par analogie avec la méthode de B.J. Martell & coll., J. Pharm. Sci., 52 (1963), n° 4, 33E.

#### 25 Exemple 7

Di (thiényl-2)-2,2 hydroxy-2 éthanoyloxy/-3 qui-nuclidine



On utilise le même procédé que celui de l'exemple 6.

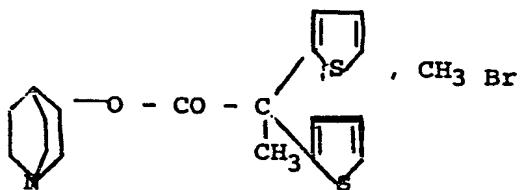
A partir de 3,2 g de di(thiényl-2)-2,2 hydroxy-2 éthanoyate d'éthyle et de 1 g de qui-nuclidinol-3, on obtient 1,3 g de base brute cristallisée. Après recristallisation dans 13 ml d'acétonitrile

bouillant et séchage sous pression réduite à température ambiante, on obtient 1 g de di (thiényl-2)-2,2 hydroxy-2 éthanoyloxy-3 quinuclidine, sous forme d'un diastéréoisomère pur fondant à 153°C.

- Le di (thiényl-2)-2,2 hydroxy-2 éthanoate d'éthyle peut être préparé par condensation de l'iodure de thiényl-2 magnésium avec le (thiényl-2) glyoxylate d'éthyle, suivant F. Léonard & coll., J. Am. Chem. Soc., 73 (1951), n° 5, 2216.

#### Exemple 8

Bromure de méthyl-I di (thiényl-2)-2,2 propionyloxy-3 quinuclio dinium



A la solution de 1,7 g d'acide di(thiényl-2)-2,2 propionique dans 20 ml de chloroforme anhydre, on ajoute au bain de glace 1,3 ml de chlorure de thionyle. La solution est portée au reflux 90 minutes puis évaporées sous pression réduite au bain-marie à 40° C. Le résidu est repris par 20 ml de benzène anhydre et le benzène évaporé dans les mêmes conditions. L'huile résiduelle (1,84 g) est dissoute dans 10 ml de benzène anhydre et la solution obtenue ajoutée goutte à goutte à la suspension, refroidie au bain de glace, de 10 g de dérivé sodé du quinuclidinol-3 dans 15 ml de benzène anhydre. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3h30 puis refroidi au bain de glace. Après addition de 25 ml d'éther, la solution est ensuite extraite par 3 portions de 50 ml d'une suspension aqueuse d'acide chlorhydrique N. Les extraits acides réunis sont lavés deux fois par 20 ml au total d'éther et alcalinisé au bain de glace par addition de 6 ml de lessive de soude 10 N. L'huile qui relargue est extraite trois fois par 90 ml au total d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés trois fois par 30 ml au total d'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium anhydre et évaporés sous pression réduite au bain-marie à 40-50° C. On obtient 1,5 g

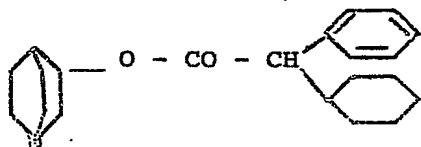
de base huileuse dont 1,3 g est transformé en bromométhylate par addition de 2,6 ml d'isopropanol et de 15 ml d'une solution acétonique de bromure de méthyle contenant 2 moles de bromure de méthyle par litre de solution. La solution obtenue est refroidie à 3° C et 5 les cristaux apparus sont essorés, lavés par 5 ml d'acétone et séchés à température ambiante, sous pression réduite. On obtient 1,3 g de bromure de méthyl-1 /di (thiényl-2)-2,2 propionyloxy/- 3 quinuclidinium fondant à 152° C.

- Le dérivé sodé du quinuclidinol-3 peut être préparé par action 10 de la quantité calculée de sodium sur le quinuclidinol dans le benzène, au reflux pendant 22 h et évaporation du benzène.

- L'acide di(thiényl-2)-2,2 propionique peut être préparé par action de l'acide pyruvique sur le thiophène suivant M. Sy & coll., Bull. Soc. Chim. France, 1967, n° 7, 2609

#### 15 Exemple 9

(Cyclohexyl-2 phényl-2 éthanoxyloxy)-3 quinuclidine

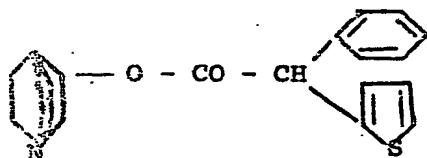


5 g d'acide  $\alpha$ -cyclohexyl- $\alpha$ -phénylacétique sont dissous à température ambiante dans 25 ml de chlorure de thionyle. Après 2h de reflux la solution est évaporée sous pression réduite, au bain-marie 20 à 30-35° C. Le résidu est dissous dans 30 ml de benzène anhydre et la solution évaporée dans les mêmes conditions. Le chlorure d'acide obtenu (5,4 g), dissous dans 20 ml de benzène anhydre, est ajouté goutte à goutte à une suspension de 3,4 g de dérivé sodé du quinuclidinol-3 dans 50 ml de benzène anhydre. Le mélange réactionnel 25 est porté au reflux pendant 2h30 puis traité par le procédé décrit dans l'exemple 8. On obtient 5,3 g d'huile dont 4,4 g sont dissous dans 20 ml d'acétate d'éthyle bouillant. La solution chaude est ajoutée à une solution chaude de 1,56 g d'acide maléique dans 15 ml d'acétate d'éthyle. Après refroidissement 4 h à 3° C, les cristaux apparus sont essorés, lavés par 5 ml d'acétate d'éthyle froid 30

et séchés à température ambiante, sous pression réduite. On obtient 3,5 g de maléate acide de (cyclohexyl-2 phényl-2 éthanoyloxy)-3 quinuclidine, sous forme d'un mélange de diastéréo-isomères, fondant à 105° C.

Exemple IO

Phényl-2 (thiényl-2)-2 éthanoyloxy-3 quinuclidine.

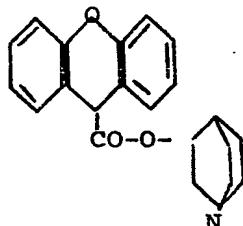


10 3,05 g d'acide  $\alpha$ -(thiényl-2)  $\beta$ -phénylacétique sont dissous dans 5 ml de chlorure de thionyle et la solution est agitée à température ambiante pendant 4 h puis évaporée sous pression réduite au bain-marie à 45° C. Le résidu est dissous dans 10 ml de benzène anhydre et la solution évaporée dans les mêmes conditions. La solution du chlorure d'acide brut résiduel, dans 5 ml de benzène anhydre, est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,7 g de dérivé sodé du quinuclidinol-3, dans 10 ml de benzène, et le mélange porté au reflux pendant 2h30. Après traitement suivant le procédé décrit dans l'exemple 8, on obtient 1 g de base huileuse dont 0,6 g est dissous dans 6 ml d'acétone bouillant. La solution chaude est ajoutée à une solution bouillante de 0,16 g d'acide oxalique anhydre dans 1,7 ml d'acétone. Après refroidissement 2h à 2°C, 20 les cristaux apparus sont essorés, lavés par 2 ml d'acétone et séchés à température ambiante, sous pression réduite. On obtient 0,7 g d'oxalate acide de Phényl-2 (thiényl-2)-2 éthanoyloxy-3 quinuclidine, sous forme d'un mélange de diastéréo-isomères fondant à 140°C.

25 - L'acide  $\alpha$ -(thiényl-2)  $\beta$ -phénylacétique peut être préparé par réduction du chlorure stannieux de l'acide  $\alpha$ -(thiényl-2) phénylglycolique, suivant le brevet U.S. 2 541 024 (I3/2/51).

Exemple II

(Xanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidine



A la suspension de 25 g de carboxy-9 xanthène dans 90 ml de tétrachlorure de carbone on ajoute 20 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé. Le mélange est porté au reflux pendant 2h30 ;  
 5 le tétrachlorure de carbone et le chlorure de thionyle en excès sont évaporés au bain-marie à 40°C, sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 300 ml de benzène anhydre et le benzène est évaporé dans les mêmes conditions. On ajoute au résidu 19,1 g de quinuclidinol-3 et 800 ml de benzène anhydre. Le mélange est porté au reflux pendant 6 heures.

Après refroidissement à 10°C, la suspension obtenue est traitée, au bain de glace, successivement par 800 ml d'eau distillée, 70 ml de lessive de soude 10 N et 35 g de carbonate de potassium, la température intérieure ne dépassant jamais 7°C. La solution  
 15 aqueuse est décantée et extraite quatre fois par 2 l au total de benzène. Les solutions benzéniques réunies sont extraites trois fois par 1250 ml au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique normal. Les solutions acides réunies sont alcalinisées au bain de glace par 130 ml de lessive de soude 10 N, la température  
 20 intérieure ne dépassant jamais 10°C. L'huile qui relargue est extraite trois fois par 900 ml au total de benzène. Les solutions benzéniques réunies sont lavées à neutralité deux fois par 400 ml au total d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées. Au résidu (23,8 g) dissous dans 72 ml d'isopropanol  
 25 on ajoute, au bain de glace, 23,7 ml d'une solution dans l'éther anhydre d'acide chlorhydrique anhydre, contenant 3,8 moles d'acide par litre de solution. Après refroidissement 2 h à 3°C, les cristaux apparus sont essorés, lavés deux fois par le mélange de 20 ml d'isopropanol et de 10 ml d'éther anhydre, séchés sous pression

réduite (1 mm de mercure), à 60°C. On obtient 23,1 g de chlorhydrate de (xanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidine, fondant à 224-226°C.

- Le carboxy-9 xanthène peut être préparé par soudation du xanthène puis carbonation du dérivé sodé, suivant S. Akagi et coll.,

5 J. Pharm. Soc. Jap., 74 (1954), 608.

#### Exemple I2

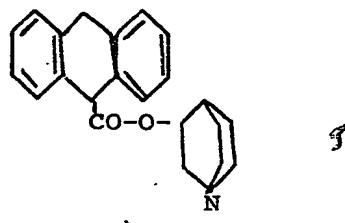
Brométhylate du produit de l'exemple II

Par décomposition en milieu alcalin de 14 g de chlorhydrate de (xanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidine, on obtient 10,8 g de base.

10 9,7 g de cette base sont dissous dans 50 ml d'acétone anhydre. On ajoute à la solution obtenue 30 ml d'une solution de bromure de méthyle dans l'isopropanol (contenant 2 moles de bromure de méthyle par litre de solution). Après refroidissement à 3°C pendant 2h30, les cristaux apparus sont essorés, lavés par 20 ml du mélange de 15 trois parties d'isopropanol et de cinq parties d'acétone, puis par 20 ml d'acétone et séchés à 50°C, sous pression réduite (1 mm de mercure). On obtient II,3 g de bromure de méthyl-I (xanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidinium, fondant à 222-224°C.

#### Exemple I3

20 (Dihydro-9, 10 anthracényl-9 carboxy)-3 quinuclidine



A la suspension de 44,8 g de carboxy-9 dihydro-9, 10 anthracène dans 160 ml de tétrachlorure de carbone on ajoute 36,5 ml de chlourure de thionyle fraîchement distillé. Le mélange est porté au reflux pendant 5 heures ; le tétrachlorure de carbone et le chlorure 25 de thionyle en excès sont évaporés au bain-marie à 50°C sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 200 ml de benzène anhydre et le benzène est évaporé dans les mêmes conditions. On ajoute au résidu 500 ml de benzène anhydre et 25,4 g de quinuclidinol-3. La suspension est portée au reflux pendant 5 heures. Après refroidis-

sement la suspension est traitée par 300 ml d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique 2 N et 300 ml d'eau distillée. La solution acide est décantée et la solution organique est extraite deux fois par 300 ml au total d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique 2 N. Les solutions acides rassemblées sont alcalinisées au bain de glace, par addition de carbonate de potassium jusqu'à obtention d'un pH égal à 10. Le précipité apparu est extrait quatre fois par 800 ml au total d'acétate d'éthyle. Les solutions organiques réunies sont lavées à neutralité cinq fois par 2 l d'eau au total, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées. Le résidu (57,2 g) est dissous dans 80 ml d'acétonitrile bouillant en présence de 0,6 g de noir animal. Après filtration et refroidissement du filtrat 3 heures à 3° C, les cristaux apparus sont essorés, lavés trois fois par 60 ml au total d'acétonitrile glacé et séchés à température ambiante sous pression réduite. On obtient 49,7 g de (dihydro-9,10-antracényl-9-carboxy)-3-quinuclidine, fondant à 14-115°C.

- Le carboxy-9 dihydro-9,10-anthracène peut être préparé par lithiation puis carbonation, à partir du dihydro-9,10-anthracène, suivant R.A. Heacock et coll., Ann. Appl. Biol., 46 (1958), 352.

Exemple I4

Brométhylate du produit de l'exemple I3

15 g de (dihydro-9,10-antracényl-9-carboxy)-3-quinuclidine sont dissous dans 70 ml de bromure de méthyle. On ajoute, goutte à goutte, en agitant, 90 ml d'éther anhydre. Après refroidissement à 3°C, pendant 3 heures, les cristaux apparus sont essorés, lavés par 20 ml du mélange de 7 parties de méthanol et de 9 parties d'éther anhydre, puis par 30 ml d'éther anhydre et séchés à 70°C, sous pression réduite. On obtient 16,0 g de bromure de méthyl-I (dihydro-9,10-antracényl-9)-3-quinuclidinium, fondant à 190°C.

Exemple I5

Bromure de (xanthényl-9-carboxy)-3-butyl-I quinuclidinium 12 g de base (préparés suivant l'exemple III) sont dissous dans 30 ml de bromure de n-butyle. La solution obtenue est laissée 2 h à température ambiante, à l'abri de l'humidité, puis évaporée sous pres-

69 23465

2012964

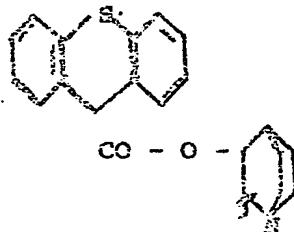
sion réduite, au bain-marie à 60°C. Le résidu est dissous dans 25 ml d'isopropanol. Après refroidissement une nuit à 3°C, les cristaux apparus sont cosses, lavés par 10 ml d'isopropanol glacé puis deux fois par 100 ml au bocal d'éther anhydre et séchés sous pression réduite (1 mm de mercure), à 50°C. On obtient 9,3 g de bromure de (xanthényl-9 carboxy)-3 butyl-I quinuclidinium fondant à 150-155°C.

#### Exemple I6

Bromure de (xanthényl-9 carboxy)-3 éthyl-I quinuclidinium 12 g de base (préparés suivant l'exemple II) sont dissous dans 30 ml de bromure d'éthyle. La solution obtenue est laissée 2 h à température ambiante, à l'abri de l'humidité, puis évaporée sous pression réduite, au bain-marie à 60°C. Le résidu est dissous dans 25 ml d'isopropanol glacé puis repris par 30 ml d'éther anhydre, séchés sous pression réduite (1 mm de mercure), à 40°C. On obtient 11,8 g de bromure de (xanthényl-9 carboxy)-3 éthyl-I quinuclidinium fondant à 104-105°C.

#### Exemple I7

(Thioxanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidine



20 A la suspension de 7,2 g d'acide thioxantène-9 carboxylique dans 75 ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute 5,5 ml de chlorure de thionyle et le mélange est porté au reflux pendant 2 h. La suspension obtenue est évaporée à sec sous pression réduite, au bain-marie à 40°C, le résidu dissous dans 50 ml de benzène et le benzène évaporé dans les mêmes conditions. Au chlorure d'acide brut obtenu (7,5 g) on ajoute 170 ml de benzène anhydre puis, par portions, 45 g de dérivé sodé du quinuclidinol-3. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2h30 puis traité par le procédé décrit dans l'exemple 8 (à l'extinction l'acide apparaît un produit cristallisé

COPY

59 23465

-15-

2012964

insoluble qu'on élimine par filtration). On obtient 5 g d'huile qui sont dissous dans 25 ml de cyclohexane bouillant. Après refroidissement 2 h à 3°C, les cristaux apparus sont essorés, lavés par 7ml de cyclohexane à 10°C et séchés sous pression réduite à température ambiante. On obtient 3 g de (thioxanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidine fondant à 118°C.

- L'acide thioxanthène-9 carboxylique peut être préparé par carbonatation du dérivé "lithié du thioxanthène suivant R.A. Heacock & coll., Ann. Appl. Biol., 46 (1958), 352.

10 Exemple I8

Bromure de méthyl-I (thioxanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidinium  
A la solution de 1,2 g de (thioxanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidine (préparé suivant l'exemple I7) dans 2,4 ml d'isopropanol, on ajoute 17 ml d'une solution acétonique de bromure de méthyle (contenant 2 moles de bromure de méthyle par litre de solution). La solution est conservée à l'abri de l'humidité 1 h à température ambiante, puis redroïdie à 3°C. Les cristaux apparus sont essorés, lavés par 5 ml d'acétone et séchés à température ambiante, sous pression réduite. On obtient 1,5 g de bromure de méthyl-I (thioxanthényl-9 carboxy)-3 quinuclidinium fondant à 256°C.

Ainsi qu'il a été indiqué, ces composés présentent des activités pharmacologiques intéressantes, singulièrement dans le domaine cholinolytique.

Bien que tous ces composés possèdent ces propriétés, les résultats 25 pharmacodynamiques ont été réunis en deux groupes correspondant aux diverses significations de la formule générale.

A- DERIVES DE FORMULE (I) AVEC R = OH

Les essais pharmacologiques des corps de cette série ont été effectués en comparaison avec la (diphényl-2,2 hydroxy-2 éthanoxyloxy) 30 -3 quinuclidine (désignée ci-après par A) et son ammonium quaternaire; le bromure de clidinium (désigné ci-après par B)

TOXICITE AIGÜE

La toxicité aiguë a été déterminée suivant la méthode de Diechmann & LeBlanc (Diechmann, W. & LeBlanc, T.J. J. Ind. Hyg. Toxicol. 25 35 (1943), 415-17. Les doses létales approchées, en mg/kg, sont ré-

COPY

69 23465

16

2012964

sumées dans le tableau I.

Tableau I

COMPOSE	I.V. Souris	S.C. Souris	S.C. Rat
Ex. n°			
A	20	100	265
I	67	620	> 940
I	67	230	
2	67	230	520
B	6,7	620	1170
3	I3	280	780
4	I6	420	620

ETUDE IN VITRO

L'étude in vitro a été effectuée selon la méthode de Magnus.

Les activités ont été mesurées vis-à-vis des agonistes suivants :

- 5 . Acétylcholine, sur le duidénum de rat
- . Chlorure de baryum, sur le duodénum de rat
- . Histamine, sur l'iléon de cobaye
- . Nicotine, sur l'iléon de cobaye
- . Sérotonine, sur le colon de rat

10 Les concentrations inhibitrices de 50 p. 100 de la contraction due à l'agoniste ont été déterminées et sont consignées dans le tableau 2.

Tableau 2

COMPOSE: ACETYL-	CHLORURE : HISTAMINE:	NICOTINE :	SEROTONINE :
Ex. n°: CHOLINE: DE BARYUM:			
A : $5 \cdot 10^{-9}$	: $8 \cdot 10^{-7}$	: $5 \cdot 10^{-7}$	: $2 \cdot 10^{-6}$
I : $6 \cdot 10^{-9}$	: $7 \cdot 10^{-6}$	: $7 \cdot 10^{-7}$	: $6 \cdot 10^{-8}$
I : $8 \cdot 10^{-8}$	: $8 \cdot 10^{-6}$	: $7 \cdot 10^{-7}$	: $8 \cdot 10^{-8}$
I : $9 \cdot 10^{-9}$	: $9 \cdot 10^{-7}$	: $2 \cdot 10^{-7}$	: $5 \cdot 10^{-7}$
B : $3 \cdot 10^{-9}$	: $7 \cdot 10^{-9}$	: $5 \cdot 10^{-6}$	: inactif
3 : $2 \cdot 10^{-9}$	: $3 \cdot 10^{-5}$	: $3 \cdot 10^{-6}$	: inactif
4 : $5 \cdot 10^{-9}$	: $> 1 \cdot 10^{-5}$	: $5 \cdot 10^{-6}$	: $> 1 \cdot 10^{-5}$

COPY

69 23465

17

2012964

ACTION SUR LE COMPORTEMENT

L'action sur le comportement a été mesurée à l'aide d'un actimètre du type Dews à faisceaux électriques croisés. Les souris sont traitées par voie sous-cutanée une demi-heure avant d'être introduites dans l'actimètre et leur activité est mesurée pendant 15 minutes.

Chaque produit est étudié à 6 doses différentes en progression logarithmique et pour chaque dose six souris sont utilisées.

Notre cotation des effets sera la suivante :

++ Augmentation importante de l'activité

+ Augmentation de l'activité

+ Effet non significatif

- Diminution de l'activité

-- Diminution importante de l'activité

Les résultats sont consignés dans le tableau 3.

IS

Tableau 3

COMPOSE	DOSE	EFFET
Ex. n°	mg/kg, S.C.	
:	:	:
:	0,1 à 10	++
A	30	+
:	:	:
I	0,03 à 30	++
:	100	--
:	0,03 à 30	++
I	100	--
:	0,03 à 10	++
2	:	:
B	3 à 30	+
:	100	+
3	1 à 30	±
:	100	--
4	3 à 30	±
:	-----	-----

ACTIVITE ANTICHOOLINERGIQUE

L'activité anticholinergique muscarinique périphérique est mesurée chez le rat par inhibition de la chromatocryorrhée produite par

COPY

administration de méthacholine.

Notre cotation sera la suivante :

- + Peu d'effet
  - + Effet important
  - ++ Effet très important
  - +++ Effet très important et très durable (atropine par exemple)
- L'activité anticholinergique centrale est mesurée par l'inhibition chez la souris de l'analgésie produite par l'oxotremorine. Nous exprimons l'activité par la DE<sub>50</sub>, dose qui, administrée par voie sous-cutanée 15 minutes avant l'oxotremorine, supprime chez 50 p. 100 des animaux les tremblements nicotiniques. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.

Tableau 4

	ACTIVITE COMPOSEE	ACTIVITE PERIPHERIQUE	ACTIVITE CENTRALE	ACTIVITE ANTINICOTINIQUE
	mg/kg	Effet		mg / kg
A	0,1	+++		0,045
I	0,3	+++		0,037
I	0,1	+++		0,027
2	0,03	+++		0,015
B	I	++	I2	2,5
3	I	+++	4,5	10
4	I	+++	I7	I

#### ACTION SUR LE SYSTEME NEURO-VEGETATIF

Cette activité a été mesurée sur le chien Beagle mâle, anesthésié au pentobarbital. Les animaux sont bivagotomisés et la pression artérielle est enregistrée à l'artère carotide soit au moyen d'un manomètre de Ludwig, soit au moyen d'une chambre de pression Statham. On a été mesurés les effets des produits sur l'hypertension adrénalique, sur l'hypotension précholinique, sur l'hypotension produite

ORIGINAL

par l'excitation du bout périphérique du vague dans le tableau 5 :  
 . L'effet propre du produit administré par voie veineuse est exprimé en mm de mercure, précédé du signe + s'il s'agit d'une hypertension et du signe - s'il s'agit d'une hypotension.

- 5 . Les variations des effets tensionnels de l'acétylcholine et de l'excitation vagale sont exprimées en pourcentages de la valeur de base.  
 . L'inhibition de la motricité intestinale est cotée de la façon suivante :

10      +++ Motricité annulée

++ Motricité fortement diminuée (plus de 50 p. 100)

+ Motricité diminuée (moins de 50 p. 100)

Cette activité n'a été mesurée que sur les dérivés ammonium quaternaires.

15      Tableau 5

DOSE : VARIATIONS : VARIATIONS DE : VARIATIONS DE : DIMINUTION DE :						
COMPOSE : mg/kg : TENSIONNEL : L'HYPOTENSION : L'HYPOTENSION : LA MOTRICITE :						
ex. n° : I.V. : LES mm Hg : ACETYLCHOLI- : VAGALE : INTESTINALE :						
:	:	:	: NIQUE	:	:	:
:	: 0,01:	0	: - 100	: - 80	: +	:
::	: 0,03:	0	: - 100	: - 80	: +++	:
:	B : 0,I :	0	: - 100	: - 100	: +++	:
:	: 0,3 :	0	: - 100	: - 100	: ++	:
:	I : - 40	:	- 100	- 100	: ++	:
:						
:	: 0,01:	0	: - 50	: - 100	: ++	:
:	: 0,03:	0	: - 100	: - 100	: +++	:
:	3 : 0,I :	- 10	: - 100	: - 100	: +++	:
:	: 0,3 :	- 20	: - 100	: - 100	: +++	:
:	I : - 55	:	- 100	- 100	: +++	:
:						
:	: 0,01:	0	: - 100	: - 100	: ++	:
:	4 : 0,I :	0	: - 100	: - 100	: ++	:
:						

ACTIVITE GANGLIOPLEGIQUE

L'activité ganglioplégique a été mesurée sur le montage ganglion cervical supérieur-membrane nictitante chez le chat, une paralysie complète du ganglion étant notée 100.

20 Les résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6

COMPOSE	DOSE	EFFET
Ex. n°	mg/kg, I.V.	
A		O
I		O
I		O
2		O
B		O
3	2,56	4
	5,12	I2
4	0,08	4
	2,56	4I

ACTION SUR LE TRANSIT INTESTINAL

L'activité sur le transit intestinal a été mesurée chez la souris suivant la méthode de Janssen & Jageneau. Janssen, P.A.J. & Jageneau, A.H., J. Pharm. Pharmacol. 2 (1957), n° 6, 381-400.

5 Cette étude n'a été faite que pour les dérivés ammonium quaternaires. Les résultats sont exprimés par la dose efficace 50 ( $DE_{50}$ ) ; dose qui inhibe le transit intestinal chez 50 p. 100 des animaux.

Tableau 7

COMPOSE	DE50	DE50
Ex. n°	mg/kg	mg/kg
	S.C.	P.O.
B	4	58
3	0,2	I2
4	0,3	20

B DERIVES DE FORMULE (II)

Les essais pharmacologiques des corps de cette série ont été effec-

69 23465

2012964

tués en comparaison avec le bromure de N,N-diéthyl N-méthyl /(xanthényl-9 carboxy)-2 éthyl ammonium ou banthine (désignée ci-après par C), et le chlorhydrate de la base correspondante (désigné ci-après par D)

### 5 TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été déterminée suivant la méthode de Deichmann & LeBlanc, Deichmann, W. & LeBlanc, T.J., J. Ind. Hyg. Toxicol. 25 (1943), 415-17. Les doses léthales approchées, en mg/kg, sont résumées dans le tableau I.

10

Tableau I

: COMPOSE:	I.V.	S.C.:	S.C. :
:	Souris	Souris	Rat
:	:	:	:
:	II	46	520
:	I2	6,7	395
:	C	8	320
:	I3	12	420
:	I4	3,7	520
:	D	16	1400
:	I5	2,2	350

### ETUDE IN VITRO

L'étude in vitro a été effectuée selon la méthode de Magnus. Les activités ont été mesurées vis-à-vis des agonistes suivants :

- . Acétylcholine, sur le duodénum de rat
  - I5 . Chlorure de baryum, sur le duodénum de rat
  - . Histamine, sur l'iléon de cobaye
  - . Nicotine, sur l'iléon de cobaye
  - . Sérotonine, sur le colon de rat
- Les concentrations inhibitrices de 50 p. 100 de la contraction due  
20 à l'agoniste ont été déterminées et sont consignées dans le tableau  
2.

BAD ORIGINAL

Tableau 2

	COMPOSE : ACETYL-CHLORURE DE MISTAMINE : NICOTINE : SEROTONINE	COMPOSE : ACETYL-CHLORURE DE BARYUM :				
I	$7 \cdot 10^{-9}$	$6 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-8}$	$6 \cdot 10^{-7}$	
II	$3 \cdot 10^{-9}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$7 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-9}$	$6 \cdot 10^{-6}$	
C	$7 \cdot 10^{-10}$	$> 5 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$8 \cdot 10^{-9}$	$7 \cdot 10^{-6}$	
III	$1 \cdot 10^{-9}$	$6 \cdot 10^{-7}$	$7 \cdot 10^{-8}$	$7 \cdot 10^{-9}$	$5 \cdot 10^{-7}$	
IV	$7 \cdot 10^{-9}$	$4 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$4 \cdot 10^{-6}$	
D	$8 \cdot 10^{-9}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$6 \cdot 10^{-7}$	
E	$1 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$7 \cdot 10^{-7}$	$7 \cdot 10^{-7}$		

ACTION SUR LE COMPORTEMENT

L'action sur le comportement a été mesurée à l'aide d'un actimètre de type Bews à faisceaux électriques croisés. Les souris sont traitées par voie sous-cutanée une demi-heure avant d'être introduites dans l'actimètre et leur activité est mesurée pendant 15 minutes. Chaque produit est étudié à 6 doses différentes en progression logarithmique et pour chaque dose six souris sont utilisées.

Notre cotation des effets sera la suivante :

- + Augmentation importante de l'activité
- + Augmentation de l'activité
- + Effet non significatif
- Diminution de l'activité
- Diminution importante de l'activité

Les résultats sont consignés dans le tableau 3.

Tableau 3

COMPOSE	DOSE	EFFET
	mc/kg, S.C.	
	0,1 à 0,3	+
II	---	---
	1 à 10	++
III	10 à 100	--
	100 à 300	--
C	10 à 30	-
	100	--
IV	0,3 à 10	+
V	3 à 30	+

BAD ORIGINAL

Tableau 3 (suite)

COMPOSE	DOSE	EFFET
	mg/kg, S.C.	
D	3	+
	10 à 30	++
I5	10 à 30	-

ACTIVITE ANTICHOLOLINERGIQUE

. L'activité anticholinergique muscarinique périphérique est mesurée chez le rat par inhibition de la chromodacryorrhée produite par administration de méthacholine.

5 Notre cotation sera la suivante :

+ Peu d'effet

+ Effet important

++ Effet très important

+++ Effet très important et très durable (atropine par exemple)

10 . L'activité anticholinergique centrale est mesurée par l'inhibition chez la souris de l'analgésie produite par l'oxotrémorine. Nous exprimons l'activité par la DE<sub>50</sub>, dose qui, administrée par voie sous-cutanée 15 minutes avant l'oxotrémorine, supprime chez 50 p. 100 des animaux l'analgésie due à cette dernière.

15 . L'activité antinicotinique est mesurée par l'inhibition chez la souris des tremblements produits par l'administration de nicotine. L'activité des produits est exprimée par la DE<sub>50</sub>; c'est à dire la dose qui, administrée par voie sous-cutanée, supprime chez 50 p. 100 des animaux les tremblements nicotiniques.

20 Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.

69 23465

2012964

Tableau 4

		ACTIVITE ANTICHOLOLINERGIQUE PERIPHERIQUE	ACTIVITE ANTICHOLOLINERGIQUE CENTRALE	ACTIVITE ANTINICOTINIQUE
		mg/kg : Effet		mg/kg
:	I1	: IO	: +++	: 1,7
:				: 4,5
:	I2	: 3	: +++	: <del>≠</del> I20
:				: 170
:	C	: 3	: +++	: <del>≠</del> 400
:				: 160
:	I3	: IO	: +++	: 2,5
:				: I2
:	I4	: IO	: +++	: peu actif
:				: I20
:	D	: aucune action	: 5	: 5,2
:	I5	: IO	: +++	: inactif
:				: peu actif

ACTION SUR LE SYSTEME NEURO-VEGETATIF

Cette activité a été mesurée sur le chien Beagle mâle, anesthésié au pentobarbital. Les animaux sont bivagotomisés et la pression artérielle est enregistrée à l'artère carotide soit au moyen d'un manomètre de Ludwig, soit au moyen d'une chambre de pression Statham.

Ont été mesurés les effets des produits sur l'hypertension adrénalique et noradrénaline, sur l'hypotension acétylcholinique, sur l'hypotension produite par l'excitation du bout périphérique IO du vague.

Dans le tableau 5 :

- . L'effet propre du produit administré par voie veineuse est exprimé en mm de mercure, précédé du signe + s'il s'agit d'une hypertension et du signe - s'il s'agit d'une hypotension.
- . Les variations des effets tensionnels de l'acétylcholine et de l'excitation vagale sont exprimées en pourcentages de la valeur de base.
- . L'inhibition de la motricité intestinale est cotée de la façon suivante :

BAD ORIGINAL

+++ Motricité annulée

++ Motricité fortement diminuée (plus de 50 p. 100)

+ Motricité diminuée (moins de 50 p. 100)

Cette activité n'a été mesurée que sur les dérivés ammonium quaternaires.

Tableau 5

	DOSE:VARIATIONS:VARIATIONS:VARIATIONS: DIMINUTION DE LA:	COMPOSE:mg/kg:TENSION- :DE L'HYPOTENSIVE: MOTRICITE INTENSE:	:I.V. :NELLES mm :TENSION :TENSION : TINALE	:Hg :ACETYLCHO-VAGALE :	: :LINIQUE :	
:	:					:
:	0,1	0	- 60	- 100	++	:
I2	0,3	- 10	- 80	- 80	+++	:
:	I	- 20	- 100	- 100	+++	:
:	:	:	:	:	:	:
:	0,1	0	- 90	- 100	++	:
C	0,3	- 20	- 100	- 100	+++	:
:	I	- 20	- 100	- 100	++++	:
:	:	:	:	:	:	:
:	0,1	- 20	- 20	0	+	:
I5	0,3	- 20	- 100	- 50	+++	:
:	I	- 50	- 100	- 80	+++	:

#### ACTION SUR LE TRANSIT INTESTINAL

L'activité sur le transit intestinal a été mesurée chez la souris suivant la méthode de Janssen & Jageneau. Janssen, P.A.J. & Jageneau, A.H., J. Pharm. Pharmacol. 9 (1957), n° 6, 381-400.

Cette étude n'a été faite que pour les dérivés ammonium quaternaires. Les résultats sont exprimés par la dose efficace 50 ( $DE_{50}$ ), dose qui inhibe le transit intestinal chez 50 p. 100 des animaux.

Tableau 6

	COMPOSE	$DE_{50}$	mg/kg	S.C.
:				:
:	I2	I3		:
:				:
:	C	I2		:
:				:
:	I5	actif à		:
:		dose toxi-		:
:		xique		:

BAD ORIGINAL

Selon les tests utilisés /soit *in vitro* : activité spasmolytique sur organes isolés, soit *in vivo* : activité anticholinergique centrale ou périphérique (*dacryorrhée*)/. Les activités sont de 0,5 à 50 fois celle d'une dose équivalente de sulfate d'atropine.

5 Au point de vue thérapeutique, les substances peuvent être utilisées dans les indications des spasmolytiques atropiniques et des anticholinergiques centraux à des doses comprises entre 0,50 mg/jour jusqu'à 5 mg/jour par voie parentérale, sous toute forme pharmaceutique acceptable.

10 Pour l'emploi médicinal, les nouveaux composés sont utilisés soit à l'état de bases, soit à l'état de sels d'addition ou de sels d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses d'utilisation.

A titre d'exemple, on peut mentionner comme sels pharmaceutiquement acceptables des sels d'acide minéraux (tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, méthanesulfoniques, sulfurique, phosphorique) ou organiques (tels que les acides acétique, propionique, succinique, mûlique, fumarique, tartrique, citrique, oxalique, benzofrique, anthranilique, salicylique) ou des dérivés de substitution de ces acides.

15 Les sels d'ammonium quaternaire pharmaceutiquement acceptables peuvent être dérivés d'esters minéraux (tels que chlorure, bromure, iodure, sulfate, benzène-sulfonate de méthyle, éthyle, propyle, butyle, allyle, ou benzyle) ou des dérivés de substitution de ces esters.

Les nouveaux produits, à l'état de base, de sel ou de sel d'ammonium quaternaire peuvent être utilisés en thérapeutique seuls ou associés à des excipients : diluants, agents d'enrobage, agents de conservation, produits mouillants, lubrifiants, auxiliaires de dissolution, colorants, parfums, acceptables du point de vue pharmaceutique et appropriés à la voie d'administration.

Pour l'administration orale, on peut utiliser des comprimés, des dragées, des poudres, granulés ou gélules, des émulsions, suspensions, solutions ou sirops.

20 Pour l'administration rectale, on peut utiliser des suppositoires.

toires, et pour l'usage externe, des solutions, émulsions, suspensions ou pommades.

On donne ci-après à titre d'exemple la composition d'un comprimé contenant comme principe actif un composé selon l'invention.

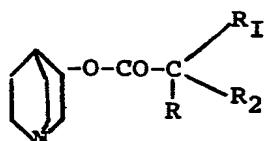
5	Bromure de méthyle-I (cyclohexyl-2 hydroxy-2 phényl-2 éthanoyloxy)-3 quinuclidinum.....	10 mg
	Lactose .....	60 mg
	Amidon de mafis .....	17 mg
	Acide stéarique .....	8 mg
10	Talc .....	5 mg

pour un comprimé terminé à 100 mg

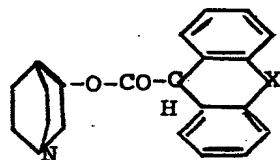
SAD ORIGINAL

REVENDICATIONS

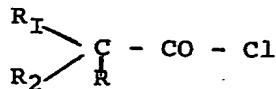
I- Nouveaux composés chimiques dérivés du quinuclidinol, caractérisé en ce qu'il répondent à la formule générale



- 5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbones, R<sub>1</sub> représente un radical phényle ou thiényle et R<sub>2</sub> représente un radical cyclohexyle, cyclopentyle ou thiényle.
- 2- Composés selon I, caractérisé en ce que, R représentant un atome d'hydrogène, les substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont cyclisés entre eux, en donnant lieu à la formule



- 10 dans laquelle X représente un atome d'oxygène, un atome de souffre, en un groupe méthylène
- 3- Composés selon I, caractérisés en ce qu'ils consistent dans les composés décrits aux Exemples I à 28
- 4- Application des composés selon I à 3, en tant que médicaments cholinolytiques
- 15 5- Procédé pour la préparation des composés selon I à 3, caractérisé en ce que, R représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, on fait réagir le 3-quinuclidinol sur le chlorure d'acide de formule



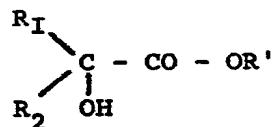
- 20 dans laquelle les substituants ont les significations précédentes.

69 23465

29

2012964

6- Procédé pour la préparation des composés selon I à 3 caractérisé en ce que, R représentant un hydroxyle, on procède à la trans-estérification du 3-quinuclidinol par un ester de formule



dans laquelle R' représente le méthyle ou l'éthyle.

BAD ORIGINAL

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**This Page Blank (uspto)**